

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006733

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-189719
Filing date: 28 June 2004 (28.06.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 23 June 2005 (23.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

PCT/JP2005/006733
03.6.2005

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 6 月 2 8 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 8 9 7 1 9

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

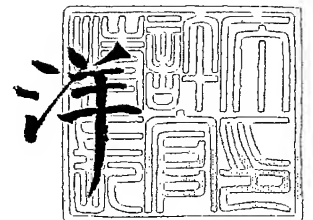
J P 2 0 0 4 - 1 8 9 7 1 9

出 願 人
Applicant(s): サントリー株式会社

2 0 0 5 年 4 月 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2 0 0 5 - 3 0 3 0 5 9 7

【書類名】 特許願
【整理番号】 1044001
【提出日】 平成16年 6月28日
【あて先】 特許庁長官 小川 洋 殿
【国際特許分類】 A61K 31/335
【発明者】
 【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台 1 - 1 - 1 サントリー株式会社 健康科学研究所内
 【氏名】 小野 佳子
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都港区三田 4 - 1 8 - 2 0 - 1 1 6
 【氏名】 藤原 葉子
【特許出願人】
 【識別番号】 000001904
 【氏名又は名称】 サントリー株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100099759
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 青木 篤
 【電話番号】 03-5470-1900
【選任した代理人】
 【識別番号】 100077517
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 石田 敬
【選任した代理人】
 【識別番号】 100087871
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 福本 積
【選任した代理人】
 【識別番号】 100082898
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 西山 雅也
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2004-106289
 【出願日】 平成16年 3月31日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 209382
 【納付金額】 16,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 図面 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0306634

【書類名】 特許請求の範囲**【請求項 1】**

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を有効成分とするアディポネクチン上昇剤。

【請求項 2】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を有効成分とするアディポネクチン上昇作用を有する組成物。

【請求項 3】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を有効成分とする小型脂肪細胞の誘導作用を有する組成物。

【請求項 4】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を有効成分とする TNF- α を産生する肥大脂肪細胞の蓄積抑制作用を有する組成物。

【請求項 5】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を摂取することにより、アディポネクチンを上昇させる請求項 2 の方法。

【請求項 6】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を摂取することにより、小型脂肪細胞の誘導を促進する請求項 3 の方法。

【請求項 7】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を摂取することにより、TNF- α を産生する肥大脂肪細胞の蓄積を抑制する請求項 4 の方法。

【請求項 8】

請求項 1 から 4 に記載の組成物が飲食物である組成物。

【請求項 9】

請求項 1 から 4 に記載の組成物が医薬品である組成物。

【請求項 10】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を投与することによりアディポネクチンを上昇させる方法。

【請求項 11】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を投与することにより小型脂肪細胞を誘導させる方法。

【請求項 12】

セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を投与することにより TNF- α を産生する肥大脂肪細胞の蓄積を抑制する方法。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 アディポネクチン上昇剤

【技術分野】

【0001】

本発明は、セサミン及び／又はエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化応物を有効成分とするアディポネクチン上昇作用を有する組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

脂肪組織はこれまで余ったエネルギーをため込み、必要なときに供給するという、エネルギーの貯蔵庫としての役割しか考えられてこなかった。しかしながら、生活習慣病を中心とした代謝異常症候群の病態を考えるうえで、脂肪組織の重要性が、近年、クローズアップされるようになってきた。

【0003】

生活習慣病の根本原因となる肥満は脂肪細胞の増大が主体である。脂肪細胞分化による脂肪細胞の数の増加は思春期以降生理的にはほとんど起きないため、脂肪組織の増大はもっぱら一個一個の脂肪細胞が肥大化することによって生じていると考えられている。近年の研究によって、脂肪細胞は余剰のエネルギーを中性脂肪の形で貯蔵するという機能に加え、脂肪組織はアディポネクチン、レプチン、腫瘍壊死因子(TNF- α)、レジスチン、遊離脂肪酸(FFA)やプラスミノーゲンアクチベーター(PAI-1)などの種々のアディポサイトカインを産生・分泌しており、このうち肥大した脂肪細胞からはTNF- α 、レジスチン、FFAが多量に産生・分泌され、これらが骨格筋や肝臓でインスリン抵抗性を惹起することが明らかとなってきた(日薬理誌、122、317-324、2003)。

【0004】

TNF- α は脂肪細胞や肝細胞においてTNF- α 受容体に結合しスフィンゴミエリナーゼの活性を介し、インスリン受容体の基質であるIRS-1(insuline receptor substrate-1)のセリンをリン酸化することでインスリン作用を減弱させる(Science、259、87-91、1993)。

一方、アディポネクチンは、脂肪細胞に高発現する脂肪組織特異的な30kDaの分泌タンパク質で、ヒト血中蛋白質の0.01%を占めることが知られている(Biochem Biophys Res Commun、221、286-289、1996、257、79-83、1999)。健常人のアディポネクチンの血中濃度は1.9~17.0mg/mlといわれており、主として小型脂肪細胞から分泌され、脂肪細胞の肥大化が進むにつれ、その分泌量は低下し、血中濃度も低下する。

【0005】

つまり、ヒトでは、PAI-1、TNF- α 、レプチンの血中濃度がいずれも肥満・脂肪蓄積で上昇するのに対して、アディポネクチンの血中濃度は肥満者において低下し、逆に減量によって増加する(Biochem Biophys Res Commun、257、79-83、1999)。特に、アディポネクチンは、肥満合併症発症と強く関連する内臓脂肪の蓄積とともにその血中濃度が低下することがわかってきた。

【0006】

また、冠動脈疾患では、肥満度と独立して血中アディポネクチン濃度が低下することも確認されている(Circulation、100、2473-2476、1999)。糖尿病においても、血中アディポネクチン濃度は、糖尿病の重症度に比例して低下し(Arterioscler Thromb Vasc Biol、20、1595-1599、2000)、さらに、サルを用いた実験で、過食・運動不足により発症する肥満2型糖尿病の発症過程において、インスリン抵抗性の指標である高インスリン血症および糖尿病が発症する以前に、低アディポネクチン血症が生じることが報告されている(Diabetes、50、1126-1133、2001)。

【0007】

ヒト遺伝子変異による原発性低アディポネクチン血症では、アディポネクチンの164番目のイソロイシンがスレオニンに変異した9例では、血中アディポネクチン濃度が正常の25~30%であり、この9例中7例が糖尿病、2例が境界型糖尿病を示し、9例中6例が心筋梗塞、狭心症などの冠動脈疾患患者であった。また原発性低アディポネクチン血症がイ

ンスリン抵抗性、冠動脈疾患につながることを示されている(Diabetes、51、2325-2328、2002)。

【0008】

さらに、腎不全例では高率に心血管合併症を伴うが、血中アディポネクチン濃度が低い群は、有意にその後の心血管合併症発症率が高いことも報告されている(Circulation、102、1296-1301、2000)。アディポネクチンノックアウトマウスの解析では、高脂肪・高シヨ糖食2週間の短期飼育で、強いインスリン抵抗性の糖尿病を示し、この強いインスリン抵抗性は、アデノウイルスによる血中アディポネクチンの補充により野生型のレベルまで改善することが確認された(Nature Med 8、731-737、2000)。

【0009】

ヒト2型糖尿病患者が、健常人に比べ3倍も心筋梗塞になる恐れが大きいことも報告されている(Am J Med、105(1A)、4S-14S、1998)ことから、血中アディポネクチン濃度の低下が糖尿病を発症し、ひいては、心筋梗塞の発症を引き起こすことが確実なものになりつつある(蛋白質 核酸 酵素47(14)、1896-1903、2003)。

【0010】

したがって、脂肪細胞の小型化を促進し、肥大脂肪細胞の蓄積を抑制することにより、アディポネクチンの産生・分泌の亢進に伴う血中アディポネクチンの上昇とTNF- α などのインスリン抵抗性惹起作用を有するサイトカインの分泌を抑制することが生活習慣病の予防や改善のために非常に重要であることが明らかとなってきた。つまり、小型脂肪細胞の分化を誘導し、肥大した脂肪細胞の蓄積を抑制することにより、肥大した脂肪細胞が分泌するTNF- α の産生を抑制したり、アディポネクチン産生増加により血中アディポネクチン濃度を上昇させることができれば、インスリン抵抗性のみならず糖尿病性大血管症や冠動脈疾患などの心臓病を予防したり、あるいは、これら疾患の症状を改善したりすることが可能であると考えられる。

【0011】

最近、ペルオキシゾーム増殖剤活性化レセプター γ (PPAR γ)アゴニストであるチアゾリジン誘導体が分化した脂肪細胞から新しく分化した小型脂肪細胞を増加させると共に、インスリン抵抗性惹起因子を過剰産生する肥大脂肪細胞をアポトーシスにより減少させ、インスリン抵抗性を改善させることが示された(J Clin Invest、101、1354-1361、1998)。また、チアゾリジン誘導体が耐糖能異常患者の血中アディポネクチン濃度を上昇させることが報告されている(Diabetes、50、2094-2099、2001)。しかしながら、小型脂肪細胞を誘導し増加させたり、血中アディポネクチン濃度を上昇させる天然物由来の安全な飲食物ならびに組成物は、これまで報告されていない。

【0012】

セサミンはゴマに含まれる主要なリグナン化合物の一種で、ゴマ中には0.5-1%程度含まれている。セサミンは Δ^5 不飽和化酵素阻害作用(S Shimizu et al, J. Am. Oil Chem. Soc. 66, 237-241 (1989), S. Shimizu et al, Lipid, 26, 512 (1991))、抗酸化作用(特開平05-051388および特願平11-327924)、抗高血圧作用(特開平08-268887)、肝機能改善効果(特開平04-099331)、コレステロール低下作用(特開平04-159221)などを有することが知られている。また、コレステロール低下作用は α -トコフェロールの共存下で増強される(A. Nakabayashi et al.: Internal. J. Nutr. Res., 65, 162 (1995)、特開平04-368326)。

【0013】

脱脂胡麻から抽出されたメタノール可溶で且つブタノール可溶の画分、セサミンおよびセサモールが糖・脂質代謝を活性化する作用を有する(特開平11-246427)。ここでは前駆脂肪細胞(繊維芽細胞)から脂肪細胞への分化促進作用について評価しており、脂肪細胞への分化促進により細胞内トリグリセリド(TG)量やグリセロール-3-リン酸脱水素酵素活性が増加することが示されている。また、セサミン存在下でインスリンによるグルコースの取り込みが上がることを示し、糖・脂質代謝活性化剤としての記載がなされている。ここでは実施例においてデキサメタゾンやインスリンが前駆脂肪細胞の分化促進剤

として用いられている。

【0014】

しかしながら、デキサメタゾンやインスリンは肥大した脂肪細胞を蓄積させ、アディポネクチンの分泌量を低下させることが示されている (Biochem Biophys Res Commun, 290, 1084-1089, 2002)。したがって、ここでの結果から、脱脂胡麻から抽出されたメタノール可溶で且つブタノール可溶の画分、セサミンおよびセサモールが脂肪細胞のサイズに与える影響や脂肪細胞が分泌するアディポサイトカインへの影響を想定することはできなかった。つまり、セサミンの前駆脂肪細胞から脂肪細胞の分化誘導作用は示されているが、アディポネクチンを産生することを特徴とする正常な小型脂肪細胞の蓄積・増加させる作用については調べたことはなく、報告はなされていない。

【0015】

【特許文献1】特開平05-051388号公報

【特許文献2】特願平11-327924号公報

【特許文献3】特開平08-268887号公報

【特許文献4】特開平04-099331号公報

【特許文献5】特開平04-159221号公報

【特許文献6】特開平04-368326号公報

【特許文献7】特開平11-246427号公報

【0016】

【非特許文献1】日薬理誌、122、317-324、2003

【非特許文献2】Science、259、87-91、1993

【非特許文献3】Biochem Biophys Res Commun、221、286-289、1996

【非特許文献4】Biochem Biophys Res Commun、257、79-83、1999

【非特許文献5】Circulation、100、2473-2476、1999

【非特許文献6】Arterioscleaer Thromb Vasc Biol、20、1595-1599、2000

【非特許文献7】Diabetes、50、1126-1133、2001

【非特許文献8】Diabetes、51、2325-2328、2002

【非特許文献9】Circulation、102、1296-1301、2000

【0017】

【非特許文献10】Nature Med 8、731-737、2000

【非特許文献11】Am J Med、105(1A)、4S-14S、1998

【0018】

【非特許文献12】蛋白質 核酸 酵素47(14)、1896-1903、2003

【非特許文献13】J Clin Inverst、101、1354-1361、1998

【非特許文献14】Diabetes、50、2094-2099、2001

【非特許文献15】S Shimizu et al, J. Am. Oil Chem. Soc. 66, 237-241 (1989)

【非特許文献16】S. Shimizu et al, Lipid, 26, 512 (1991)

【非特許文献17】Nakabayasi et al.: Internal. J. Nutr. Res., 65, 162 (1995)

【非特許文献18】Biochem Biophys Res Commun、290、1084-1089、2002

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0019】

本発明は、脂肪細胞から小型脂肪細胞への分化誘導と肥大脂肪細胞の蓄積を抑制し、TNF- α の産生量を抑制し、且つアディポネクチン産生量を上昇させ、血中アディポネクチン濃度を上昇させることのできる、天然物で安全な組成物を提供することにある。このように、脂肪細胞から小型脂肪細胞への分化を誘導し、肥大脂肪細胞の蓄積を抑制し、また、TNF- α の産生量を抑制し、且つアディポネクチン産生量を上昇させることで血中アディポネクチン濃度を上昇させ、インスリン抵抗性のみならず糖尿病性大血管症や冠動脈疾患などの心臓病を予防や改善し、ならびに血中アディポネクチン低下により生じる疾患の予防や改善できる。

【課題を解決するための手段】

【0020】

脂肪細胞が肥大化するとインスリン抵抗性を惹起するTNF- α の産生が上昇する一方でアディポネクチンの分泌量が低下し、結果としてインスリン抵抗性や様々な生活習慣病の原因となることが知られている。脂肪細胞の小型化を誘導し、肥大した脂肪細胞の蓄積を抑制すれば、これらのアディポサイトカインのアンバランスが改善され、インスリン抵抗性や生活習慣病の予防や改善につながることを予測できる。そこで、本発明者は脂肪細胞の小型化を誘導することができる食品、食品成分、伝承的な医薬品に関して鋭意研究を行った結果、ゴマリグナン的一种であるセサミンおよび／またはその類縁体が、脂肪細胞の小型化を誘導し、肥大した脂肪細胞の蓄積を抑制すること、さらにセサミンおよび／またはその類縁体がアディポネクチンの産生を上昇させ、且つTNF- α の産生を抑制する作用があることを明らかにし、本発明を完成させた。

【0021】

したがって本発明はセサミンおよび／またはその類縁体を有効成分とする脂肪細胞の小型化を誘導し、肥大脂肪細胞の蓄積を抑制する飲食品や組成物およびその製造方法を提供しようというものである。さらに本発明はセサミンおよび／またはその類縁体を有効成分とするアディポネクチン上昇剤あるいはアディポネクチン上昇作用を有する飲食品や組成物およびその製造方法を提供しようというものである。本発明は更に、セサミン及び／またはエピセサミン、あるいはそれらの類縁体化合物を有効成分とするTNF- α を産生する肥大脂肪細胞の蓄積抑制作用を有する組成物を提供する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0022】

以下に本発明の詳細について示す。

現在、生活習慣病や糖尿病の根本原因は肥大脂肪細胞といわれている。肥大した脂肪細胞が分泌するアディポサイトカインのなかでTNF- α はインスリン抵抗性を惹起することが知られている。一方、小型脂肪細胞が分泌する善玉アディポサイトカインであるアディポネクチンはインスリン抵抗性を改善する。したがって、脂肪細胞の肥大を抑制し、小型化させて、正常なアディポサイトカイン分泌のバランスを保ち、血中のアディポネクチン濃度を上昇させることにより、インスリン抵抗性や生活習慣病などの疾病を予防することが重要である。

【0023】

そこで、本発明者らは、脂肪細胞のサイズに与えるセサミンの影響を調べた。また、脂肪細胞の培養液中のアディポネクチン産生量をEnzyme-linked immunosorbent assayにより、さらに、細胞中のアディポサイトカインの遺伝子発現量についてはRT-PCR法により調べた。

その結果、セサミンをあらかじめ分化誘導した3T3-L1細胞培養液に添加することにより脂肪細胞の小型化が誘導され、アディポネクチンのmRNAの上昇とアディポネクチン産生量の増加、TNF- α のmRNA発現量が低下することを確認し、本発明を完成させた。

【0024】

従って本発明は、セサミンおよび／またはその類縁体を有効成分とする、肥大脂肪細胞の蓄積を根本原因とした肥満や生活習慣病の予防及び改善しうる飲食品、健康食品、医薬品や飼料及びそれらの製造法を提供しようとするものである。また本発明はアディポネクチンの上昇剤およびアディポネクチンの上昇作用を有する飲食品、健康食品、医薬品や飼料及びその製造法を提供しようとするものである。より詳細には、肥大細胞が分泌するTNF- α によるインスリン抵抗性の予防や改善、小型脂肪細胞の分泌するアディポネクチン上昇によるインスリン抵抗性、糖尿病性大血管症、冠動脈疾患などを予防および改善、血中アディポネクチンの低下により発症する様々な疾患を予防および改善しうる飲食品、健康食品、医薬品や飼料及びその製造方法を提供しようとするものである。

【0025】

本発明はセサミンに限定されず、セサミンの類縁体においても適用される。本発明にお

けるセサミンおよびその類縁体とは、例えば特開平4-9331号公報に記載されたジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン誘導体を意味し、具体的には、セサミン、セサミノール、エピセサミン、エピセサミノール、セサモリン、2- (3,4-メチレンジオキシフェニル) -6- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) -3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、2,6-ビス (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル) -3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタン、および2- (3,4-メチレンジオキシフェニル) -6- (3-メトキシ-4-ヒドロキシフェノキシ) -3,7-ジオキサビシクロ〔3.3.0〕オクタンが例示される。さらに、セサミンおよびその類縁体の配糖体であっても、さらに、セサミンおよびその類縁体の代謝物であっても利用できる。

【0026】

また、本発明におけるセサミンおよびその類縁体は、例えば特開平4-9331号公報に記載された方法によって得られ、これらは抽出物のまま、または必要に応じて精製品として使用することができる。

本発明におけるセサミンおよび／またはその類縁体を飲食品、健康食品や飼料として用いる場合、セサミンおよび／またはその類縁体を含有してなる健康飲食品のみならず、セサミンおよび／またはその類縁体を含有してなる食品添加物も含まれる。健康飲食品として用いられる場合、例えば、乾燥食品、サプリメント、清涼飲料水、ミネラルウォーター、アルコール飲料等に配合することができるが、これに限定されるものではない。

【0027】

本発明のセサミンおよび／またはその類縁体を予防薬や治療薬として用いる場合、製剤としては固体でも液体でもよく、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、座剤、顆粒剤、内用液剤、懸濁剤、乳剤、ローション剤等を挙げることができる。また、本発明の製剤としては、製剤上許容される賦形剤を加えることができる。賦形剤としては、希釈剤、香料剤、安定化剤、懸濁剤用滑沢剤、結合剤、保存剤、錠剤用崩壊剤等単独で、または、組み合わせて使用することができる。

【0028】

本発明のセサミンおよび／またはその類縁体（有効成分）が脂肪細胞の小型化を誘導し、アディポネクチンの産生を上昇、あるいはTNF- α の産生を抑制させるための有効量は例えば、一日あたり0.2~500mg、好ましくは0.5~100mg、より好ましくは1~60mgである。この有効量は、要因、疾患の種類、患者の特性、年齢、体重、症状の程度、投与形態によって異なる。

【0029】

本発明の飲食物や飼料および医薬品の有効成分であるセサミンおよび／またはその類縁体は、脂肪細胞の小型化を誘導し、アディポネクチンの産生を増大、あるいはTNF- α の産生を抑制させるためには、できれば継続して長期的に摂取することが望ましい。摂取の時間帯や形態は限定されず、さまざまな機会に摂取することにより、脂肪細胞の小型化を誘導し、アディポネクチンの産生による血中アディポネクチン濃度の上昇作用を発揮しうる。

【実施例】

【0030】

以下、実施例及を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1. 脂肪細胞の小型化の誘導作用とアディポネクチンとTNF- α の遺伝子発現量への影響

マウス由来の3T3-L1細胞をインスリン、デキサメサゾンおよびイソブチルキサンチンを含む培養液で75時間処理し、脂肪細胞へと分化させた。その後、培養液を取り除き、直ちにセサミンを含まない培養液（コントロール）あるいはセサミンを最終濃度50 μ M含む培養液（セサミン）を添加し、48時間培養後、培養液を交換し、さらに6日間培養した。細胞の培養はCO₂ガス5%-air95%、温度37℃にコントロールされたインキュベータ内でおこなった。培養液を除いた後、Oil Red O染色にて脂肪細胞のサイズの変化をみた。さらに、細胞のアディポネクチンとTNF- α のそれぞれのmRNA量をCYBR-Greenを使った定量RT-PCR

R法 (BMC Biotechnol. 3, 18, 2003) によって測定した。

【0031】

結果：脂肪細胞に分化誘導処理をした3T3-L1細胞にセサミンを添加してさらに8日間培養することによって、多数の小さな脂肪細胞が誘導されることがわかった(図1)。矢印Aで示したようにコントロール群では大きなサイズの脂肪細胞が認められた。一方、セサミンを添加した群では小さな脂肪細胞がたくさん認められた(矢印B)。濃く(赤く)見えるところは脂肪がたまっているところで、コントロール群では、一つの細胞の中にいくつもの脂肪滴が含まれているのに対し、セサミン処理群では一つの細胞内に脂肪滴をたくさん持つ肥大した脂肪細胞は認められなかった。脂肪細胞のアディポネクチンのmRNA量はコントロール群の7倍に上昇した(図2)。TNF- α のmRNA量は低下することがわかった(図3)。

【0032】

以上の実験結果から、セサミンが脂肪細胞の小型化を誘導し、肥大脂肪細胞の蓄積を抑制したことが示された。また、アディポネクチンのmRNA量が増加し、TNF- α のmRNA量が低下したことが示された。

【0033】

実施例2. 脂肪細胞のアディポネクチン産生量への影響

マウス由来の3T3-L1細胞をインスリン、デキサメサゾンおよびイソブチルキサンチンを含む培養液で75時間処理し、脂肪細胞へと分化させた。その後、培養液を取り除き、直ちにセサミンを含まない培養液(コントロール)あるいはセサミンを最終濃度50 μ M含む培養液(セサミン)を添加し、48時間培養後、培養液を交換し、さらに6日間培養した。細胞の培養はCO₂ガス5%-air95%、温度37℃にコントロールされたインキュベータ内でおこなった。培養液中のアディポネクチンの量をEnzyme-linked immunosorbent assay (Mouse/Rat Adiponectin ELISA Kit, 大塚製薬)により測定した。

【0034】

結果：脂肪細胞に分化誘導処理をした3T3-L1細胞にセサミンを添加することによって、細胞上清中のアディポネクチン産生量は1.6倍に上昇した(図4)。

以上の実験結果から、セサミンが脂肪細胞の小型化を誘導し、肥大脂肪細胞の蓄積を抑制した結果、アディポネクチンの産生・分泌量が増加したことが示された。

【0035】

製剤例1. バター

セサミン	1.2g
バター脂肪	100g
酢酸トコフェロール	1.2g

バター製造工程の攪拌操作(チャーニング)でバターミルクが除かれたバター脂肪100gにセサミンを1.2g、さらに酢酸トコフェロールを1.2gを加えて練圧操作(ワーキング)を行い均等な組織として本発明組成物含有のバターを得た。

【0036】

製剤例2. 顆粒剤

セサミン/エピセサミン混合物	0.25g
酢酸トコフェロール	0.25g
無水ケイ酸	20.5g
トウモロコシデンプン	79g

を均一に混合した。この化合物に10%ヒドロキシプロピルセルロース・エタノール溶液100mlを加え、常法通りねつ和し、押し出し、乾燥して顆粒剤を得た。

【0037】

製剤例3. 錠剤

セサミン	3.5g
酢酸トコフェロール	0.5g
無水ケイ酸	20g

微結晶セルロース 10g
 ステアリン酸マグネシウム 3g
 乳糖 60g
 を混合し、単発式打錠機にて打錠して経7mm、重量100mgの錠剤を製造した。

【0038】

製剤例 4. カプセル剤

ゼラチン 70.0%
 グリセリン 22.9%
 パラオキシ安息香酸メチル 0.15%
 パラオキシ安息香酸プロピル 0.51%
 水 適量
 計 100%

上記成分からなるソフトカプセル剤皮の中に、以下に示す組成物を常法により充填し、1粒200mgのソフトカプセルを得た。

【0039】

セサミン/エピセサミン混合物 10.8
 小麦ビーズワックス 30
 α -トコフェロール 20
 パーム油 10
 小麦胚芽油適宜
 計 100%

【0040】

製剤例 5. ドリンク剤

呈味: DL-酒石酸ナトリウム 0.1g
 コハク酸 0.009g
 甘味: 液糖 800g
 酸味: クエン酸 12g
 ビタミン: ビタミンC 10g
 セサミン 1g
 ビタミンE 30g
 シクロデキストリン 5g
 香料 15ml
 塩化カリウム 1g
 硫酸マグネシウム 0.5g

上記成分を配合し、水を加えて10リットルとした。このドリンク剤は、1回あたり約100mlを飲用する。

【0041】

発明の効果

セサミンおよび/またはその類縁体を摂取することにより、脂肪細胞の小型化を誘導し、肥大脂肪細胞の蓄積を抑制し、アディポネクチンの産生を上昇させ、TNF- α の分泌を抑制することができる。このような脂肪細胞のサイズの調節作用によるアディポサイトカインの分泌調節は、肥大脂肪細胞に起因した生活習慣病を予防・緩和する点において、極めて有用であるばかりでなく、血中のアディポネクチン低下により生じる種々の疾患の予防・緩和に対しても極めて有用である。

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】 図1は脂肪細胞のサイズに及ぼすセサミンの影響を示す図である。

【図2】 図2は脂肪細胞のアディポネクチンのmRNA発現に対するセサミンの増強効果を示す図である。

【図3】 図3は脂肪細胞のTNF- α のmRNA発現に対するセサミンの抑制効果を示す図で

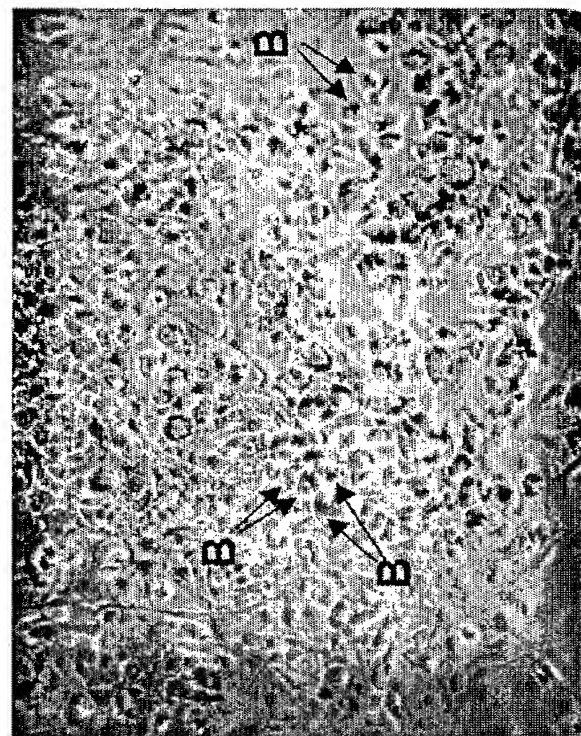
ある。

【図 4】図 4 は脂肪細胞培養液中のアディポネクチン量に対するセサミンの影響を示す図である。

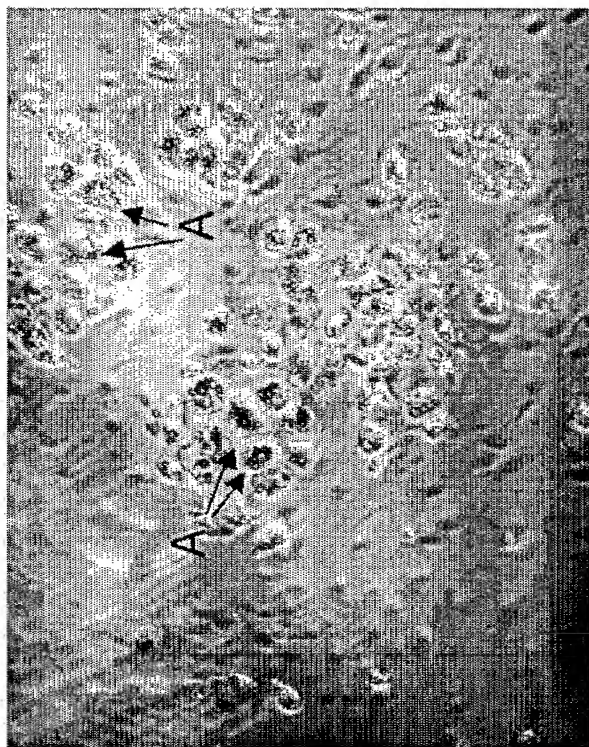
【書類名】 図面
【図 1】

セサミンによる脂肪細胞の小型化誘導

図 1



Sesamin

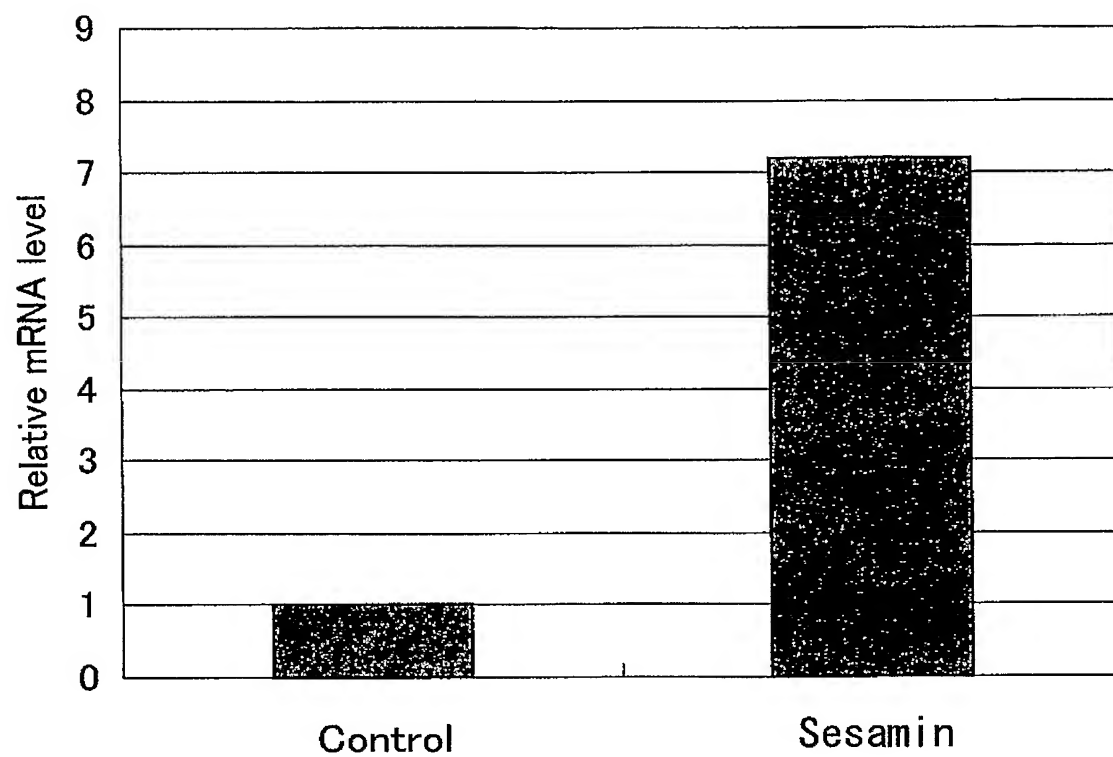


Control

【図 2】

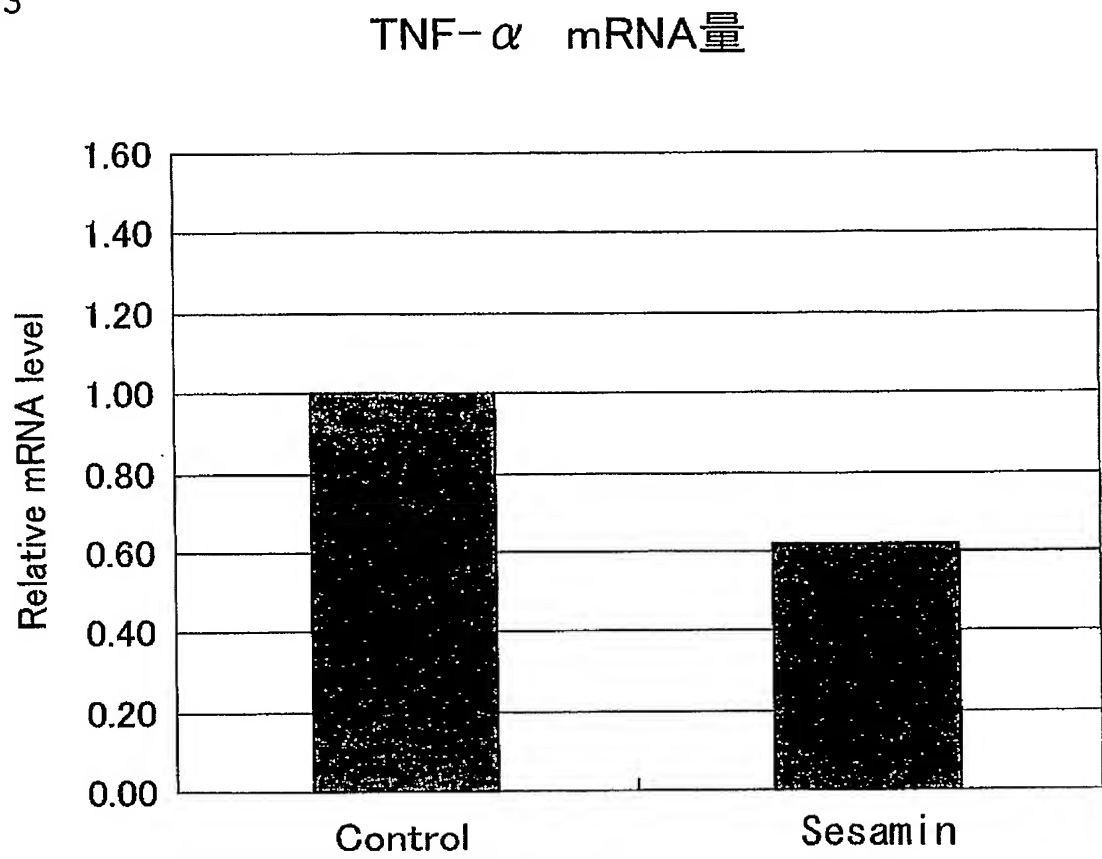
図2

アディポネクチン mRNA量



【図 3】

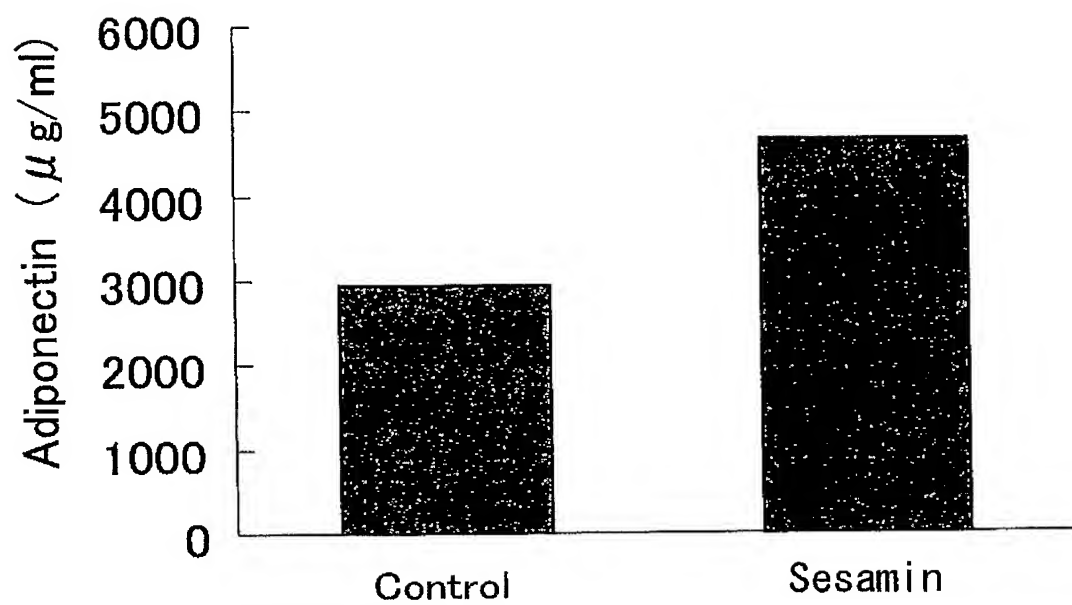
図3



【図 4】

図 4

アディポネクチン産生量



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 新規なアディポネクチン上昇剤の提供。

【解決手段】 セサミン及び／又はエピセサミン、あるいはそれらの類似体化合物を有効成分とするアディポネクチン上昇剤。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 1 8 9 7 1 9

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 9 0 4]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 1 3 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区堂島浜 2 丁目 1 番 4 0 号

氏 名 サントリー株式会社